

· 综述 ·

先天性性别异常患儿肿瘤风险的研究进展

祁艳卫 综述 蒋学武 审校

先天性性别异常 (disorders of sex development, DSD) 是因遗传与表型不一致、内外生殖器 (表型) 不一致以及所有外生殖器明显异常, 影响性别确认的一类疾病^[1]。研究发现各种类型 DSD 患者均有可能发生生殖细胞肿瘤, 且不同临床类型患者肿瘤风险性有显著差异, 如性腺发育不全和过度雄性化患者更容易发生此类肿瘤^[2-3]。了解 DSD 患儿肿瘤风险分级对于预防肿瘤十分重要。现就相关研究综述如下。

2006 年美国以及欧洲儿童内分泌学会专家组, 以生殖细胞肿瘤的发生风险为基础, 并结合性腺位置以及有无染色体成分, 将 DSD 分为不同风险组, 即高危风险、中危风险、低危风险和风险不明^[4]。

一、高危风险

1. 含有 Y 染色体成分的性腺 (位于腹内) 发育不全: 是高危风险组中常见的一类病人。此类病人高发生殖细胞肿瘤不仅与性腺发育不良有关, 而且与 Y 染色体的存在以及性腺位置异常密切相关。性腺发育不全是由性染色体结构、数目异常或泌尿生殖脊以及决定两性潜能的基因突变引起, 以性分化模式显著异质性为特征, 主要是扰乱了生殖细胞正常迁移或胎儿期生殖脊的正常发育^[5]。研究表明, 特定基因缺陷将中断性腺发育, 其发生越早, 性腺分化程度越差, 发生恶性生殖细胞肿瘤的风险越高。Y 染色体特定区域 (GYB 区域) 在此类肿瘤的发生中起关键作用^[6-7]。而位于 GBY 区域的 TSPY 基因 (睾丸特异蛋白 Y 基因) 可能是促进肿瘤发生过程中最重要的候选基因^[8-9]。

此外, 性腺的位置与生殖细胞恶变有重要关系。性腺位置异常会使局部温度升高 (腹腔环境温度比阴囊内要高 2℃~4℃)、血运障碍、内分泌功能失调等均可增加生殖细胞恶性肿瘤发生风险。大量流行病学研究表明, 含有 Y 染色体成分的性腺 (位于

腹内) 发育不全患者生殖细胞恶性肿瘤的发生率为 15%~35%^[5]。由于发生生殖细胞恶性肿瘤风险较高, 故此类患儿一旦明确诊断, 即使无明显肿瘤发生征象也应及早开腹探查并切除双侧条索状性腺组织, 以防恶变发生。对已恶变者, 若肿瘤期别较早可切除双侧性腺保留子宫, 若期别晚, 可行减瘤术。

2. 性腺位置异常的部分型雄激素不敏感综合征: 性腺位置异常的部分型雄激素不敏感综合征是高危风险中的另外一类。部分型雄激素不敏感综合征 (PAIS) 是与雄激素受体 (AR) 基因突变密切相关的 X-连锁隐性遗传病, 伴有不同程度的雄性化。由于雄性化程度不同, 临床表现多样, 可表现为尿道下裂、小阴茎、小睾丸、隐睾、无精子、附睾和输精管发育不良、无子宫和输卵管等。部分型雄激素不敏感综合征伴异位睾丸者 (特别是睾丸位于腹腔内), 由于长期受到体内相对较高的体温作用很容易发生癌变, 原因可能与 Y 染色体上 Y-Q 抗原在长期相对高温的作用下发生变异密切相关^[10]。此类患儿青春期后恶性生殖细胞肿瘤的发生率约为 50%, 而青春期前恶变率较低, 约为 3.6%。因此, 在青春期早期进行睾丸切除术较为合适。

3. Frasier 综合征及 Denys-Drash 综合征: Frasier 综合征 (FS) 及 Denys Drash 综合征 (DDS) 也属高危风险。FS 主要表现为男性假两性畸形 (染色体核型为 46XY)、性腺发育不良和肾小球硬化。DDS 的特征性表现为生殖器发育异常伴肾病综合征和 Wilms 瘤 (肾母细胞瘤), 大部分 DDS 患儿染色体核型为 46XY, 表现为男性假两性畸形, 如外生殖器异常或正常的女性外观, 也有部分患儿染色体核型为 46XX。有学者认为 FS 与 DDS 界限不清, 可能是 WT1 (Wilms 肿瘤基因) 突变导致同一疾病的两种不同结果。WT1 不仅对泌尿生殖系的发育具有重要的意义, 而且是一种肿瘤抑制基因^[11]。该基因突变可导致生殖细胞肿瘤发生, 基因突变的类型不同, 生殖细胞恶性肿瘤的发生率也有所不同。研究表明, Frasier 综合征是由 WT1 内含子 9 剪接位点突变引起, 生殖细胞恶变率 60%; 而 Denys-Drash 综合征由

WT1 的杂合突变所致,生殖细胞恶变率约为 40%。为防止恶变的发生,Fraser 综合征及 Denys-Drash 综合征一旦确诊,应尽快行性腺切除术^[12]。

二、中危风险

1. Turner 综合征(TS):含有 Y 染色体成分的 Turner 综合征发生生殖细胞肿瘤的风险较高。Turner 综合征是指只有一条正常的 X 染色体,另外一条性染色体缺如或异常。其中嵌合型易发生恶变,约占 Turner 综合征 40%~60%,核型表现为 45, X/46, XX、45, X/47, XXX、45, X/47, XXY、45, X/46, XY 等^[13]。通过分子生物学研究表明,约 39% 的 Turner 综合征患者含有 Y 染色体成分^[14]。异常 Y 染色体在生殖细胞肿瘤的发生中起重要作用,此类患儿生殖细胞恶性肿瘤发生的风险约为 12%。因此,应当尽早对 Turner 综合征患儿进行整套染色体检查,明确其核型中是否含 Y 染色体。若含有 Y 染色体成分,应对其实施性腺切除术,这对预防 Turner 综合征患儿生殖细胞恶变有重要意义。

2. 17 β -羟类固醇脱氢酶(17 β -HSD)缺乏症:17 β -HSD 缺乏症是编码 17 β -HSD 的基因缺陷引起。17 β -HSD 有不同类型,其中 III 型主要在睾丸中表达。III 型 17 β -HSD 是产生雄性激素的一种微粒体酶,基因位于 9q22,若发生突变,将导致染色体核型为 46, XY 个体外生殖器模糊,患儿出生时常被认为是女性,并当成女孩抚养,但到青春期时,由于外周组织在其他 17 β -HSD 同工酶的作用下将雄烯二酮转化为睾酮,可出现男性第二性征的发育。睾酮作用于未分化成熟的性腺,导致青春期后生殖细胞肿瘤风险增加,其恶变率约为 28%。由于 17 β -HSD 缺乏症较罕见,目前对其流行病学的研究较为缺乏,临床应重视其高恶变率,建议严格随访或在青春期早期行性腺切除术。

三、低危风险

1. 完全型雄激素不敏感综合征(CAIS):完全型雄激素不敏感综合征是由于雄激素受体(AR)基因异常,导致胚胎组织对雄激素不敏感,Wolff 管及泌尿生殖窦分化为男性生殖管道受阻,但由于胚胎时期睾丸发育正常,Stertoli 细胞可分泌苗勒管抑制因子(MIF)促苗勒管退化,故患儿表现为男性内生殖器和女性外生殖器。该综合征最为严重的并发症是异位睾丸容易恶变。由于睾丸位于腹腔、腹股沟或大阴唇内,长期受到体内相对较高的体温作用而易发生癌变。CAIS 中长期升高的 LH(黄体生成素)刺激睾丸的间质细胞增生,最终发生生殖细胞肿

瘤^[15]。据报道 CAIS 患儿青春期前恶变率较低,但青春期后睾丸发生恶性病变可达 8%,且恶变率随年龄增加而升高,到 50 岁时高达 50%。

早期睾丸切除可防止生殖细胞恶变,由于青春期睾丸除分泌雄激素外还分泌少量雌激素,睾酮也可在体内少部分转换为雌激素。睾丸分泌的睾酮及雌激素有利于青春期间身高增长以及女性第二性征的发育(CAIS 患者几乎全被作为女孩抚养)。所以手术切除睾丸应在青春期女性第二性征发育充分后再进行。睾丸切除前应长期随访以便早期发现癌变倾向,一旦发现应立即切除睾丸。若已出现为原位癌,需行性腺切除术或放射治疗。

2. 卵睾型 DSD:卵睾型 DSD 是指患者体内同时具有睾丸和卵巢两种性腺组织,外生殖器模糊难辨,界于两性之间,以性腺和内外生殖器表型不对称为特征。目前认为与 X-Y 异常交换、遗传异质性和嵌合型染色体核型有关。卵睾型 DSD 的染色体核型最常见为 46, XX(约 50%),其次是 46, XX/46, XY 嵌合,极少为 46, XY。临床上大部分患儿以男性抚养(约占 3/4),表现为重度尿道下裂,伴或不伴隐睾,如呈女性表型多有阴蒂肥大,有尿生殖窦,大多数患儿有发育不良的子宫。此类患儿发育不良的睾丸或卵睾体恶变率约为 3%。为防止生殖细胞恶性肿瘤的发生,若患儿已确认为女性性别,应尽可能切除性腺中的睾丸组织。

此外,无 Y 染色体的 Turner 综合征患者发生生殖细胞肿瘤的风险较低,无需特殊处理。

四、风险不明

Y 染色体缺失的性腺发育不全以及性腺位置正常的部分型雄激素不敏感综合征患儿发生的肿瘤风险不明。目前尚无详细的病因学及流行病学研究报道。虽然这两类肿瘤发生率不明,但仍有发生生殖细胞肿瘤的可能性。所以应对其定期随访。此外,5 α -还原酶缺乏症、Leydig 细胞发育不良的肿瘤发生风险同样尚未明确,其肿瘤发生率以及如何预防尚无明确意见,需进一步研究。

五、DSD 肿瘤诊断相关

DSD 主要发生 II 型生殖细胞瘤^[16]。II 型生殖细胞瘤是 20~40 岁男性最常见的睾丸恶性肿瘤,约占睾丸肿瘤的 60%,占有所有肿瘤的 1%^[17]。据流行病学调查,DSD 所引发的原位癌/管内生殖细胞瘤及 50% 性腺母细胞瘤将发展成为侵袭性 II 型生殖细胞瘤^[18]。近年来如何诊断该类肿瘤受到关注。

目前对于 DSD 肿瘤的诊断常用 OCT3/4、TSPY、

c-KIT 以及 PLAP 等标记物,这些标记物有重叠效应^[19]。其中 OCT3/4 可以区分恶变生殖细胞与正常生殖细胞,具有一定的诊断意义,但由于成熟延迟生殖细胞和恶性生殖细胞均可表达 OCT3/4,如果将此标记物作为诊断依据,原位癌、管内生殖细胞瘤、性腺母细胞瘤有可能会被过度诊断为恶性生殖细胞瘤^[20]。因此,OCT3/4 肿瘤标记物在 DSD 肿瘤诊断方面的应用受到一定的限制。最近新发现 SCF(干细胞因子)与 OCT3/4 在多种状态下均可表达不同,它特异性表达于恶变生殖细胞而不表达于成熟延迟生殖细胞^[21]。此标记物能够区分成熟延迟生殖细胞和恶变生殖细胞,可以在一定程度上防止过度诊断,但其临床实用价值仍需进行验证。

综上所述,不同类型的 DSD 患者生殖细胞肿瘤的发生风险不同,其处理方法也存在较大差异。对 DSD 患者应关注其发生肿瘤的可能性。有关 DSD 肿瘤病因学、流行病学等的研究为进一步研究 DSD 患者的肿瘤风险性提供了理论基础,也有助于推动 DSD 肿瘤风险评估进入新的发展阶段。

参考文献

- 1 蒋学武,张升敏.先天性性别异常的临床诊断[J].实用儿科临床杂志,2007,22(23):1834-1836.
- 2 Hersmus RDLH, Wolffenbuttel KP, Drop SLS, et al. New insights into type II germ cell tumor pathogenesis based on the studies of patients with various forms of disorders of sex development (DSD) [J]. Mol Cell Endocrinol, 2008, 291: 1-10.
- 3 Leendert HJ, Looijenga, Remko Hersmus, et al. Gonadal tumours and DSD [J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2010, 24: 291-310.
- 4 Looijenga LH, Hersmus R, Oosterhuis JW, et al. Tumor risk in disorders of sex development (DSD) [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007, 21: 480-495.
- 5 Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: Old paths, new directions, moving frontiers [J]. Endocr Rev, 2006, 27: 468-484.
- 6 Muroya K, Ishii T, Nakahori Y, et al. Gonadoblastoma, mixed germ cell tumor, and Y chromosomal genotype: molecular analysis in four patients [J]. Genes Chromosomes Cancer, 1999, 25: 40-45.
- 7 Salo P, Kaariainen H, Petrovic V, et al. Molecular mapping of the putative gonadoblastoma locus on the Y chromosome [J]. Genes Chromosomes and Cancer, 1995, 14: 210-214.
- 8 Mendonca BB, Domenice S, Arnhold JJP, et al. 46, XY disorders of sex development (DSD) [J]. Clinical Endocrinology, 2009, 70: 173-187.
- 9 Lau YF, Lau HW, Komuves LG. Expression pattern of a gonadoblastoma candidate gene suggests a role of the Y chromosome in prostate cancer [J]. Cytogenetic and Genome Research, 2003, 101: 250-260.
- 10 郁琦,孔桂英,何方方,等.雄激素不敏感综合征 30 例手术治疗分析 [J].中国实用妇科与产科杂志,2002,18(7):409-411.
- 11 Kohler B, Schumacher V, Schulte-Overberg U, et al. Bilateral Wilms tumor in a boy with severe hypospadias and cryptorchidism due to a heterozygous mutation in the WT1 gene [J]. Pediatr Res, 1999, 45: 187-190.
- 12 Auber F, Jeanpierre C, Denamur E, et al. Management of Wilms tumors in Drash and Frasier syndromes [J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 52: 55-59.
- 13 Stratakis CA, Rennert OM. Turner syndrome: molecular and cytogenetics, dysmorphology, endocrine, and other clinical manifestations and their management [J]. Endocrinologist, 1994, 4: 442-453.
- 14 Mendes JRT, Strufaldi MW, Delcelo R, et al. Y-chromosome identification by PCR and gonadal histopathology in Turner's syndrome without overt Y-mosaicism [J]. Clin Endocrinol, 1999, 50(1): 19-26.
- 15 Jockenhovel F, Rutgers JKL, Mas JS, et al. Leydig cell neoplasia in a patient with Reifenstein syndrome [J]. Exp Clin Endocrinol, 1993, 101(6): 365-370.
- 16 Leendert HJ Looijenga. Human testicular (non) seminomatous germ cell tumours: the clinical implications of recent pathobiological insights [J]. Journal of Pathology, 2009, 218(2): 146-162.
- 17 Bray F, Richiardi L, Ekbom A, et al. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: Continuing increases in incidence and declines in mortality [J]. International Journal of Cancer, 2006, 118: 3099-3111.
- 18 Giwercman NE. Carcinoma in situ of the testis: Biology, screening and management [J]. European Urology, 1993, 23: 19-21.
- 19 De Jong J, Stoop H, Dohle GR, et al. Diagnostic value of OCT3/4 for preinvasive and invasive testicular germ cell tumours [J]. J Pathol, 2005, 206: 242-249.
- 20 Oosterhuis J, Looijenga L. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective [J]. Nature Reviews. Cancer, 2005, 5: 210-222.
- 21 Stoop H, Honecker F, Van de Geijn G, et al. Stem cell factor as a novel diagnostic marker for early malignant germ cells [J]. J Pathol, 2008, 216: 43-54.